Aus der Klinik E der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. Horst Zimmermann

UNTERSUCHUNG ZUR PHARMAKOKINETIK SUBCUTAN INJIZIERTEN INSULINS

Auswirkungen des Nikotins auf die Absorption subcutan injizierten Normal- bzw. Kombinationsinsulins in die Circulation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Karl-Josef Klingebiel

und

Peter Könings

1983

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Klinik E der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. Horst Zimmermann

UNTERSUCHUNG ZUR PHARMAKOKINETIK SUBCUTAN INJIZIERTEN INSULINS

Auswirkungen des Nikotins auf die Absorption subcutan injizierten Normal- bzw. Kombinationsinsulins in die Circulation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Karl-Josef Klingebiel

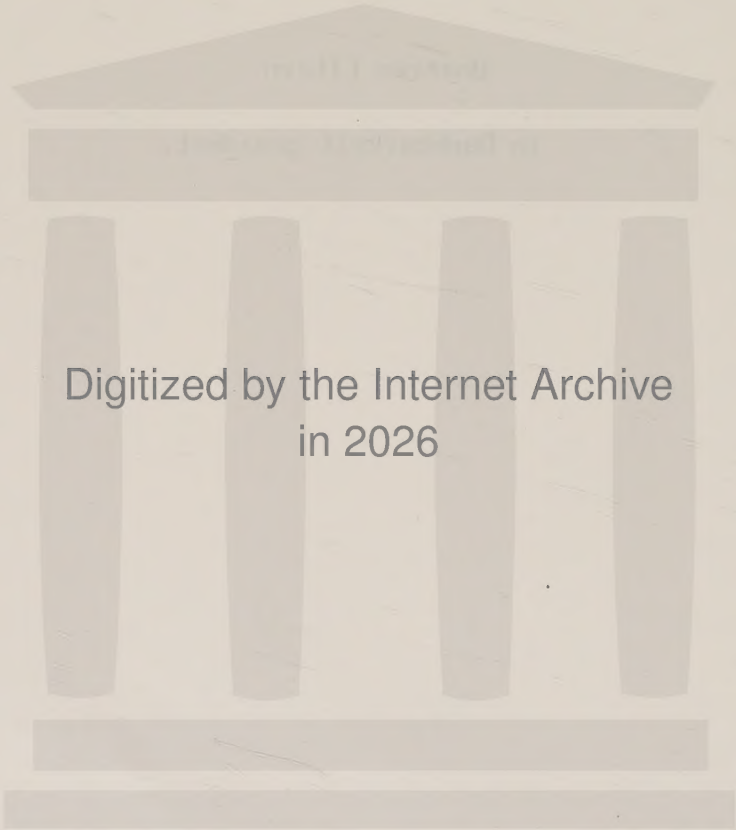
und

Peter Könings

1983

Unseren Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0128

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	Einleitung	3
2	Zielsetzung	4
3	Insulin	5
3.1	Physikalisch-chemische Eigenschaften	5
3.2	Insulinpräparate	6
3.2.1	Normalinsulin	6
3.2.2	Intermediärinsulin	6
4	Nikotin	9
4.1	Einleitung	9
4.2	Pharmakodynamik	10
5	Untersuchungsmethoden	12
5.1	Versuchsplan	12
5.2	Analytische Methoden	13
5.3	Versuchsdurchführung	13
5.3.1	Velasulin	13
5.3.2	Velasulin unter Nikotinwirkung	13
5.3.3	Mixtard	13
5.3.4	Mixtard unter Nikotinwirkung	14
5.4	Statistische und pharmakokinetische Berechnungen	14
5.4.1	Statistische Grundgrößen	14

		Seite
6	Ergebnisse	16
6. 1	Velasulin	16
6. 2	Velasulin unter Nikotinwirkung	16
6. 3	Mixtard	22
6. 4	Mixtard unter Nikotinwirkung	22
7	Diskussion	29
8	Zusammenfassung	33
9	Literaturverzeichnis	34

1. EINLEITUNG

Neuere Untersuchungen über einen Kausalzusammenhang zwischen gleichmäßig guter Glukose-Stoffwechseleinstellung und den mikroangiopathischen Spätkomplikationen des Diabetes mellitus (Brownlee, Cahill 1976) stellen erhöhte Anforderungen an die Feinregulierung des Blutglucosespiegels bei Typ I Diabetikern.

Eine erfolgversprechende Insulintherapie ist nur bei Kenntnis der Absorptionskinetik und Bioverfügbarkeit des Insulins aus dem subcutanen Depot möglich.

Neuere Untersuchungen (Cüppers 1980) zeigten die Abhängigkeit der Insulinabsorption von mehreren Faktoren. So konnte nachgewiesen werden, daß die Wahl des Applikationsortes, die Hauttemperatur, körperliche Aktivität, Zusammensetzung und Mischbarkeit der Präparate, Massage der Injektionsstelle sowie die Inhibition der Insulindegradation Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des subcutan injizierten Insulins haben.

2. ZIELSETZUNG

Das Ziel der Therapie eines Patienten mit Typ I Diabetes mellitus ist eine stabile Normoglykämie zur Verhinderung der Spätkomplikationen bei möglichst geringer Einschränkung der Lebensqualität. Dies bedingt neben der ärztlichen Betreuung ein hohes Maß an Mitarbeit des Patienten (Berger et al. DMW-März 1983). Insbesondere mögliche Veränderungen von Insulinabsorption und Bioverfügbarkeit erfordern dabei strenge Beachtung.

So ergaben klinische Studien (Madsbad 1980) einen im Mittel um ca. 15 - 20 % höheren Insulinbedarf bei rauchenden Diabeteskranken mit einer Steigerung auf etwa 30 % bei starken Rauchern. Neuere Arbeiten (Klemp et al. 1981) beschreiben unkontrollierbar verzögernde Auswirkungen des Nikotins, des physiologisch bedeutsamsten Bestandteils des Tabakrauchs, auf die Absorptionskinetik des Insulins aus dem subcutanen Depot. Diese Studien wurden mit Hilfe indirekter Verfahren unter Verwendung radioaktiv markierter Insulinpräparate durchgeführt. Diese Meßmethode muß eine völlige Unversehrtheit des Insulinmoleküls im Fettgewebe zur Bedingung haben.

Inzwischen mehrfach bestätigte Erkenntnisse (Berger 1979, Lancet-Ed. 1980, Stevenson 1980) zeigen jedoch, daß ein signifikanter Anteil des exogenen Insulins an der Injektionsstelle, d. h. in loco, abgebaut und inaktiviert wird. Aus diesem Grund scheint es erforderlich, als Maß für die Absorption des subcutan injizierten Insulins in die Blutbahn eine direkte Bestimmung der aktuellen Serum-Insulinkonzentration vorzunehmen.

Inwieweit das Rauchen und somit Nikotin die Insulinabsorption beeinflußt, soll in der vorliegenden Arbeit unter Verwendung der direkten Meßmethode untersucht werden.

3 INSULIN

3.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften

Das Proteohormon Insulin (MG: ca. 6.000) besteht aus zwei unverzweigten Peptidketten (A-Kette - 21 Aminosäuren und B-Kette - 30 Aminosäuren), die durch zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Die A-Kette enthält außerdem eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinresten in Position 6 und 11.
Die Biosynthese des Insulins in den ß-Zellen der Langerhansschen Inseln beginnt mit dem sogenannten Proinsulin, einer einzigen, 81 Aminosäuren enthaltenden unverzweigten Kette, dessen Primärstruktur die spontane Ausbildung der Disulfidbrücken begünstigt. Durch enzymatische Proteolyse wird das nicht benötigte "Mittelstück" C-Peptid entfernt, so daß im fertigen Insulinmolekül zwei Peptidketten vorliegen.

C-Peptid erscheint in äquimolaren Mengen zu Insulin im Blut und kann somit als Parameter der endogenen Insulinproduktion herangezogen werden.

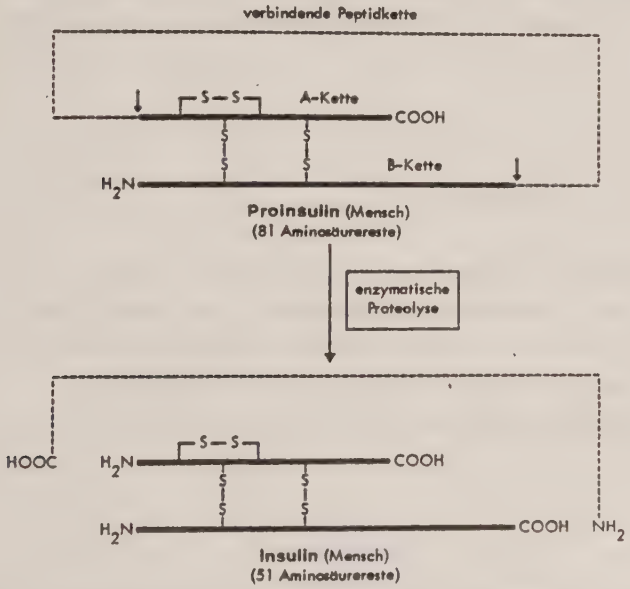


Abb. 1 Biosynthese des Insulin (aus E. Buddecke S. 319)

3.2 Insulinpräparate

3.2.1 Normalinsulin (früher Altinsulin genannt)

Durch Ausnutzung der Löslichkeitsverhältnisse, besonderer Reinigungsverfahren sowie spezieller Konservierungsmittel können neutrale Insulinlösungen mit besserer Hautverträglichkeit und erhöhter Haltbarkeit hergestellt werden. Zur Pufferung werden entweder Phosphat oder Acetat verwendet. In dieser Arbeit wurde Velasulin^{R} verwandt (s. Abb. 2).
Normalinsulin ist die einzige Insulinform, die intravenös injiziert werden darf. Die Wirkung setzt unmittelbar nach intravenöser Applikation ein; der Maximaleffekt wird nach 30 Minuten erreicht, und die Wirkungsdauer geht nicht über zwei Stunden hinaus.

Nach subcutaner Injektion wird der hypoglykämische Effekt nach ca. 10 Minuten, das Wirkungsmaximum bei 45 - 90 Minuten post injectionem erreicht. Die Wirkung dauert drei bis sechs Stunden an.

3.2.2 Intermediärinsulin

Der protrahierte Wirkungsablauf dieser Insuline ist bedingt durch eine verzögerte Absorption des Insulins am Injektionsort. Dies gelang durch Zusatz von sog. Depotsubstanzen wie Protamin, Surfen und Human-Globin oder durch Bildung von schwerlöslichen Insulin-Zink-Komplexen auf rein kristalliner Basis.

Zwischen Normal- und Langzeitinsulinen angesiedelt, setzt der Initialeffekt der Intermediärinsuline nach 1 - 1 1/2 Stunden ein; das Wirkungsmaximum wird, je nach Präparat, nach 3 - 8 Stunden erreicht, die Wirkdauer beträgt 14 - 26 Stunden.

Durch Zugabe von Normalinsulin zu den Intermediärinsulinen ist eine elastische und individuell angepaßte Stoffwechselführung möglich.
Wir benutzten im zweiten Programm ein Mischinsulin, Mixtard^{R}, das aus 30 % Velasulin^{R} (Normalinsulin s. Abb. 2) und 70 % Insulatard^{R} (NPH = Neutral Protamin Intermediärinsulin s. Abb. 2) besteht. Diese fixen Insulinmischungen wurden zur Erzielung einer stärkeren Initialwirkung unter Beibehaltung der langen Wirkdauer entwickelt.

Bezeichnung	Spezies	Reinheit	pH	Puffersubstanz	Konservierungsmittel	Form	Verzögerungssubstanz
Insulin Hoechst	Rind	K	3	--	Nip	--	--
Velasulin	Schwein	K	7	Phosphat	m-Kresol	--	--
MC-Insulin Novo-Actrapid	Schwein	MC	7	Acetat	Nip	--	--
Insulatard	Schwein	K	7,3	--	--	Kp	Protamin
MC Monotard	Schwein	MC	7,3	--	--	Am/Kp	--

Abb. 2 Auswahl handelsüblicher Normal- und Intermediärinsuline

K = Kristallisation; Kp = Kristallpartikel;

MC = Monokomponent; Am = amorphe Partikel;

Nip = Nipaginester (Methyl-Ethyl- oder Propyl-p-Hydroxybenzoat)

4 NIKOTIN

4.1 Einleitung

Nach Untersuchungen von Clark et al. hat Nikotin eine höhere Wirksamkeit als die anderen Tabakalkaloide (Nornikotin, Anabasin etc.) sowohl hinsichtlich der Suchtgefährdung als auch bezüglich der hämodynamischen und Stoffwechselwirkungen (Opitz 1981; Lambrecht 1982). Der Anteil der Alkaloidfraktion am Tabakrauch beträgt etwa 6 - 8 %. Davon entfallen 90 % allein auf das Nikotin. Es liegt im chemisch reinen Zustand als farblose, flüssige Base vor.

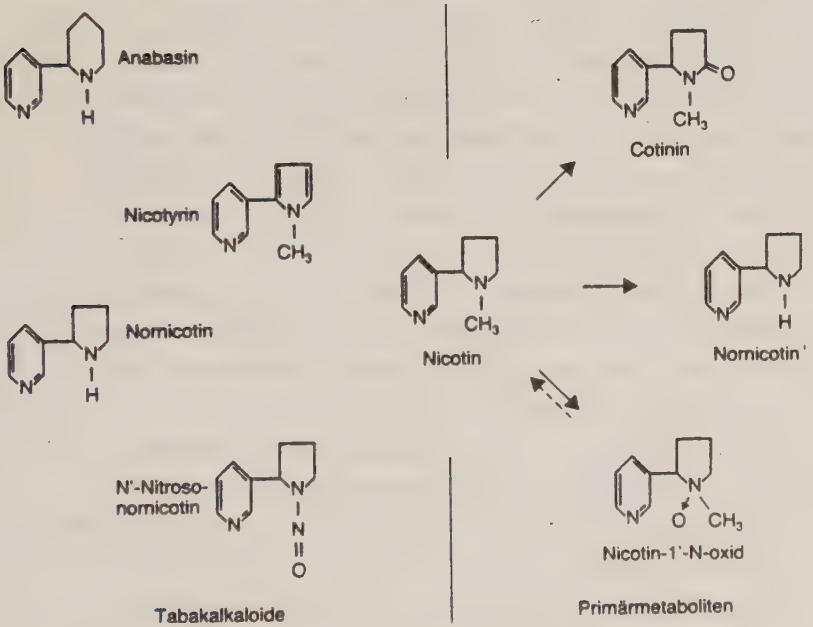


Abb. 3 Konstitutionsformeln des Nikotins, einiger weiterer im Tabak enthaltener Alkaloide sowie der drei wesentlichen Metaboliten, die im menschlichen Körper entstehen

4.2 Pharmakodynamik

Der überwiegende Teil der durch Nikotin verursachten Stoffwechselvorgänge erfolgt aufgrund von Veränderungen im Bereich des vegetativen Nervensystems.
Nikotin führt - wie Acetylcholin - zu einer direkten Depolarisation der postsynaptischen Membran in den peripheren nikotinergen Synapsen des autonomen Nervensystems, wobei kleine Dosen erregend, große Dosen lähmend auf die vegetativen Ganglien wirken (Klemsch 1973). In den Serumkonzentrationen, die bei Durchschnittsrauchern (ca. 20 Zigaretten/Tag) gefunden werden, zeigt sich jedoch nur eine Stimulation (Schievelbein 1968).
Nikotin induziert zusätzlich eine Freisetzung körpereigener hormonaler Stoffe. Zu diesen Stubstanzen, die aus dem Nebennierenmark, dem extraadrenalen chromaffinen System sowie den postganglionären Synapsen des Sympathikus stammen, gehören besonders die biogenen Amine Noradrenalin und Adrenalin (Kerschbaum 1963, Cryer et al. 1976).
Spohr et al. (1980) untersuchten die DBH (Plasma Dopamin ß Hydroxylase), die den letzten Schritt der Noradrenalinsynthese von Dopamin zu Noradrenalin katalysiert. Dieses Enzym eignet sich besonders gut als Parameter für eine Aktivierung des adrenergen Systems, weil es im Gegensatz zu Noradrenalin nicht wieder in die terminale Nervenendigung aufgenommen wird und somit eine genauere Aktivitätsanalyse des Sympathikus zuläßt. Sie fanden 10 Minuten nach dem Rauchen von zwei Zigaretten einen Anstieg der DBH von einem mittleren Ausgangswert bei $31,5 \pm 13$ U/l auf 36 ± 14 U/l ($p = 0,01$).

Bei Untersuchungen von Spohr 1980 und Cryer 1980 fand sich als Ausdruck dieser adrenergen Erregung ein Frequenzanstieg von 20 - 24 %, ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 10 % sowie ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks von bis zu 15 % nach dem Rauchen von zwei Zigaretten.

Da sich nach adrenerger Blockade mit Phentolamin (α-Blocker) und Propanolol (ß-Blocker) alle unter Nikotin veränderten Parameter wie Herzfrequenz und -kontraktionskraft, Blutdruck, Hauttemperatur und Blutglucose wieder normalisieren, beruhen diese wesentlichen Veränderungen der Körperfunktion auf einer Stimulation des adrenergen Systems (Cryer et al. 1976).

5 UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Bei den Untersuchungen wurden folgende Insuline verwandt

1) Velasulin^{R} = kristalline Lösung aus Schweineinsulin
2) Mixtard^{R} = Mischinsulin aus 30 % Velasulin und 70 % Insulatard

Bei den Versuchen unter Nikotinwirkung wurden Filterzigaretten mit den Durchschnittswerten nach DIN für Nikotin 0, 9 mg und Kondensat 13 mg verwandt.

5.1 Versuchsplan

Als Probanden wurden 8 normgewichtige männliche Raucher im Alter zwischen 20 und 30 Jahren ausgewählt. Zum Zeitpunkt der Versuche war bei den Versuchspersonen keine Krankheit bekannt. Sie waren frei von akuten und chronischen Infekten, nahmen keine Medikamente und rauchten ca. 20 Zigaretten pro Tag.

Die Probanden erschienen morgens nach 12-stündiger Nahrungs- und Rauchkarenz zu den Versuchen und befanden sich während der gesamten Untersuchung in Ruhe. Die Insulininjektionen erfolgten subcutan in die Vorderseite des Oberschenkels bei stets gleicher Injektionstechnik. Die Blutabnahmen erfolgten durch eine Braunüle aus einer Cubitalvene (unter 0, 9 % NaCl) zu folgenden Zeiten:

- 15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 Minuten bei Versuchen mit Mixtard
- 15, 0, 7, 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 Minuten bei Versuchen mit Velasulin.

Die Insulininjektion erfolgte bei 2,5 Minuten. Bei 0 und 7,5 Minuten rauchten die Probanden bei Versuchen unter Nikotinwirkung jeweils 1 Zigarette, wobei auf gleiche Inhalationstiefe und Zugfrequenz pro Zigarette geachtet wurde.

Nach neueren Untersuchungen (Opitz 1981) steigt die Nikotinkonzentration im venösen Blutplasma nach Tabakgenuß zunächst kontinuierlich bis auf 30 - 50 ng/ml an, um dann biphasisch abzufallen. In der ersten Phase (Umverteilungsphase) beträgt die Halbwertzeit 2 - 4 Minuten, in der zweiten Phase (Eliminationsphase) 86 - 110 Minuten.

Untersucht wurden die Blutspiegel von

- Glucose
- Insulin
- C-Peptid

5.2 Analytische Methoden

Die Blutglucose wurde mit dem Beckmann Glucose Analyzer bestimmt. Insulin und C-Peptid im Serum wurden mit Hilfe spezifischer Radioimmunassays (Wide & Porath 1966; Kaneko 1974) direkt bestimmt.

5.3 Versuchsdurchführung

Die Versuche erstreckten sich auf vier Programme

5.3.1 10 E Velasulin
5.3.2 10 E Velasulin unter Nikotinwirkung
5.3.3 16 E Mixtard

5.3.4 16 E Mixtard unter Nikotinwirkung

zu denen die Probanden nach einer Randomisierungsliste an vier verschiedenen Tagen zugeteilt wurden.

Um mögliche Hypoglykämien nach Ablauf der Versuche zu vermeiden, wurden die Probanden aufgefordert, anschließend eine kohlehydratreiche Mahlzeit zu sich zu nehmen.

5.4 Statistische und pharmakokinetische Berechnungen

5.4.1 Statistische Grundgrößen

a) Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{x_i}{n}$$

n = Anzahl der Messungen

b) Standardabweichung SD

$$S_x = \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

c) mittlerer Fehler des Mittelwertes SEM

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{Sx^2}{n}}$$

d) Der Unterschied zwischen den Mittelwerten zweier identischer Gruppen unter verschiedenen Versuchsbedingungen wurde mit dem gepaarten t-Test nach Student auf Signifikanz geprüft.

$$t_{n-1} = \frac{\bar{d}}{\frac{Sd}{\sqrt{n}}}$$

$\bar{d}$ entspricht dem Mittelwert der Differenzen der Mittelwerte

Sd = Standardabweichung der Differenzen

$p < 0,05$ wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % als signifikant angenommen.

e) Berechnung von $[IRI]_{max}$ und $T[IRI]_{max}$

Aus den höchsten Seruminsulinkonzentrationen der Probanden einer Versuchsgruppe wurde die maximale Hormonkonzentration $[IRI]_{max}$ in µU/ml errechnet. Der Zeitpunkt, an dem die höchste Insulinkonzentration erreicht wurde, wird als $T[IRI]_{max}$ in Minuten bezeichnet. Die Angaben erfolgen jeweils als Mittelwert $\pm$ SEM.

6 ERGEBNISSE

6.1 Velasulin

Der Seruminsulinspiegel steigt von einer basalen Konzentration von 5,8 ± 0,5 µU/ml bei - 15 Minuten nach einer Injektion von 10 E Velasulin bei + 2,5 Minuten kontinuierlich auf eine maximale Konzentration von 24 ± 0,8 µU/ml $[\overline{IRI}]_{max}$ an und fällt dann langsam ab. Dieser Maximalwert wird nach 49 ± 5,5 Minuten $T[\overline{IRI}]max$ erreicht.

Die Blutglucose fällt von einem Nüchternwert von 82 ± 2,8 mg/dl bei - 15 Minuten auf einen Minimalwert von 56 ± 2,8 mg/dl bei 150 Minuten. Die C-Peptidwerte fallen von 1,06 ± 0,08 ng/ml bei - 15 Minuten auf 0,18 ± 0,07 ng/ml bei 150 Minuten.

6.2 Velasulin unter Nikotinwirkung

Ausgehend vom Basalwert von 7,4 ± 1 µU/ml bei - 15 Minuten steigt die Insulinkonzentration nach Injektion von 10 E Velasulin bei + 2,5 Minuten und unter gleichzeitiger Nikotinzufuhr bis zu einem Maximalwert von 23,4 ± 1,7 µU/ml $[\overline{IRI}]max$, um dann langsam abzufallen. Der Maximalwert wird nach 45 ± 8 Minuten erreicht ($T[\overline{IRI}]$ max).

Die Blutglucose fällt von einem Nüchternwert von 86 ± 1,5 mg/dl bei - 15 Minuten auf einen Minimalwert von 60 ± 3 mg/dl bei 90 Minuten.

Die Werte für C-Peptid fallen vom Ausgangswert 1,17 ± 0,1 ng/ml bei - 15 Minuten auf 0,17 ± 0,05 ng/ml bei 150 Minuten.

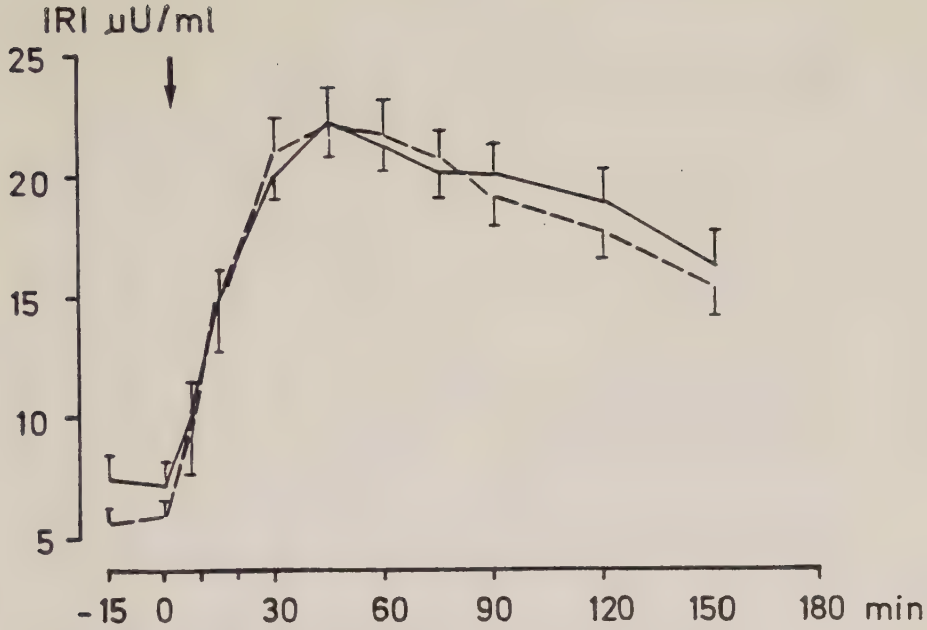


Abb. 4 Konzentrations-Zeit-Kurven von Velasulin und Velasulin unter Nikotinwirkung

.... 10 E Velasulin

____ 10 E Velasulin unter Nikotinwirkung

x→ Injektion von 10 E Velasulin

n = 8 Mittelwerte ± SEM

Insgesamt zeigen die beiden Kurven einen identischen Verlauf. Signifikante Unterschiede der Absorptionskinetik für beide Versuche ließen sich im gepaarten t-Test nach Student bei $p < 0,05$ nicht nachweisen.

Tab. 1

	$[IRI]_{max}$/ µU/ml	T $[IRI]_{max}$/min.
Velasulin	24 ± 0,8	48,8 ± 5,5
Velasulin unter Nikotin	23,4 ± 1,7	45,0 ± 8,0

Tab. 2 Einzelwerte der Probanden - Velasulin -

a = Glucose mg/dl
b = C-Peptid ng/ml
c = Insulin µU/ml

		- 15	0	7,5	15	30	45	60	75	90	120	150 min.
	a	91	89,5	90,5	89	80,5	78,5	78	75,5	72	69	67,5
I	b	1,35	1,35	1,25	1,2	1,2	1,1	1.05	0,82	0,78	0,76	0,68
	c	8,5	9	12	13	21	22	18,5	18	18,5	17,5	17,0
	a	82,5	79,5	80,5	78	61	50	53,5	55,5	55	55,5	55
II	b	0,82	0,78	0,78	0,77	0,3	0,28	0,19	0,1	0,1	0,1	0,1
	c	5	5	12	26	22	27	24	22	18	18	13
	a	79	78	78,5	79,5	70	43,5	61	58	56,5	54,5	55
III	b	1,15	1,1	0,64	0,64	0,6	0,3	0,12	0,12	0,12	0,12	0,1
	c	6,5	6	6	10	22	26	26,5	26,5	26	25	24
	a	73,5	77	76,5	74	71,5	59,5	60,5	45,5	45	47	47
IV	b	1,10	1,0	1,0	0,98	0,88	0,6	0,3	0,19	0,13	0,12	0,12
	c	5	5	5,5	5,5	22	22,5	22,5	22,5	22	19	16
	a	72,5	79,5	76	71,5	56,5	54,5	65	71,5	66,5	58	61,5
V	b	0,72	0,72	0,75	0,43	0,25	0,12	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	c	5	5	14	14	14,5	14,5	15	20	16	14	13

		- 15	0	7,5	15	30	45	60	75	90	120	150 min.
	a	80	86	82,5	80	55	52,5	50	52,5	52	52	55
VI	b	0,72	0,72	0,75	0,43	0,25	0,12	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	c	5	5	5	15	25	24	20	15	15	14	12
	a	95	89,5	88,5	81	82,5	79	65	67	71	69,5	62,5
VII	b	1,3	1,3	1,3	1,25	1,2	1,0	0,8	0,76	0,7	0,39	0,19
	c	7,5	8	13	26	26	26	25,5	22	20	18	14,5
	a	78,5	86,5	85,5	82,5	79	48	52,5	45,5	33	45,5	43
VIII	b	0,9	0,9	0,72	0,54	0,39	0,35	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	c	4,5	5	5	10	16	16	23	21	18	17	12
$\bar{x}$	a	81,5	83,1	82,3	79,4	68,5	58,1	60,6	58,8	56,3	56,3	55,8
± SEM		2,79	1,84	1,92	1,88	3,64	4,78	3,19	4,03	4,73	3,17	2,85
$\bar{x}$	b	1,06	1,05	0,95	0,86	0,67	0,5	0,35	0,28	0,27	0,22	0,18
± SEM		0,08	0,08	0,09	0,11	0,13	0,12	0,13	0,11	0,1	0,08	0,07
$\bar{x}$	c	5,88	6	9,06	14,9	21,06	22,25	21,88	20,87	19,18	17,81	15,31
± SEM		0,51	0,56	1,41	2,6	1,4	1,65	1,35	1,2	1,24	1,2	1,38

Fortsetzung Tab. 2 Einzelwerte der Probanden - Velasulin -

a = Glucose mg/dl
b = C-Peptid ng/ml
c = Insulin µU/ml
$\bar{x}$ = Mittelwerte n = 8

		- 15	0	7,5	15	30	45	60	75	90	120	150 min.
	a	88	86	85,5	83	72	70	70,5	72	68,5	69,5	65,5
I	b	1,2	1,2	1,1	0,78	0,78	0,6	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39
	c	10	9,5	9,5	15	16	18	18	18	18	16	16
	a	91	91	91	90	83,5	70,5	60,5	60	53,5	56,5	51,5
II	b	0,82	0,78	0,82	0,78	0,64	0,24	0,19	0,18	0,1	0,1	0,1
	c	6,5	5,5	7,5	13	13	23	23	22	20,5	18	16
	a	89,5	87,5	86,5	82,5	71	44	59,5	55	56	57	55
III	b	1,2	1,0	1,0	0,84	0,64	0,6	0,19	0,17	0,1	0,1	0,1
	c	6,5	6,5	6	12	18	32	26	26	25	24,5	21
	a	81,5	82	78	76,5	71	61	53,5	51,5	54,5	55	51
IV	b	0,78	0,77	0,77	0,76	0,6	0,54	0,35	0,3	0,1	0,1	0,1
	c	5,5	6,5	14	18	20	20,5	20	16,5	16,5	16,5	16
	a	83	86,5	90,5	86	84	79,5	83	80,5	74	71	69,5
V	b	1,5	1,4	1,56	1,4	1,25	0,78	0,78	0,58	0,3	0,28	0,12
	c	8	7	15	18	17,5	18	18	16	16	16,5	16

Tab. 3 Einzelwerte der Probanden - Velasulin unter Nikotinwirkung

a = Glucose mg/dl
b = C-Peptid ng/ml
c = Insulin µU/ml

		- 15	0	7,5	15	30	45	60	75	90	120	150 min.
	a	82,5	81,5	80,5	77,5	71,5	65	55,5	54,5	56,5	53	56,5
VI	b	1,0	0,97	0,7	0,62	0,39	0,25	0,19	0,12	0,1	0,12	0,1
	c	5	5	11	20	20	22	24	20	19	18	16
	a	91,5	89,5	89,5	81,5	82,5	80,5	80,5	82	72	67,5	71,5
VII	b	1,9	1,9	1,9	1,8	1,65	1,15	1,0	0,6	0,54	0,5	0,39
	c	13	12,5	14	15	22	22	22,5	25	28	28	20
	a	81	80	76,5	77,5	62,5	40,5	40,5	61	45,5	54	65,5
VIII	b	0,98	0,98	0,7	0,61	0,61	0,39	0,15	0,12	0,1	0,1	0,1
	c	5	5	5	7,5	24	24	20	19	19	15	12
$\bar{x}$	a	86	85,3	84,75	81,8	74,75	63,78	62,93	64,56	60,05	60,43	60,75
± SEM		1,57	1,45	2,02	1,64	2,73	5,26	5,06	4,25	3,6	2,67	2,9
$\bar{x}$	b	1,17	1,12	1,06	0,96	0,82	0,56	0,40	0,3	0,21	0,21	0,17
± SEM		0,13	0,13	0,15	0,15	0,15	0,1	0,11	0,07	0,06	0,06	0,05
$\bar{x}$	c	7,43	7,18	10,25	14,8	20,06	22,43	21,31	20,12	20,18	19,06	16,37
± SEM		0,99	0,91	1,37	1,41	0,99	1,57	1,1	1,3	1,48	1,64	1,03

Fortsetzung Tab. 3

Einzelwerte der Probanden - Velasulin unter Nikotinwirkung

a = Glucose mg/dl
b = C-Peptid ng/ml
c = Insulin µU/ml
$\bar{x}$ = Mittelwerte n = 8

6.3 Mixtard

Beginnend bei einem Basalwert von 6,8 ± 0,6 µU/ml bei - 15 Minuten steigt der Seruminsulinspiegel nach Injektion von 16 E Mixtard bei + 2,5 Minuten zuerst rasch an, um dann langsam weiter anzusteigen. Der Maximalwert von 21,2 ± 2,2 µU/ml $[IRI]_{max}$ wird bei 112,5 ± 9,4 Minuten (T $[IRI]max$) erreicht. Danach fällt der Insulinspiegel langsam ab.

Die Blutglucose fällt von einem Nüchternwert von 84,2 ± 1,4mg/dl bei - 15 Minuten kontinuierlich auf einen Niedrigstwert von 59,3 ± 3,0 mg/dl bei 180 Minuten. Die C-Peptidwerte fallen vom Ausgangswert von 1,23 ± 0,15 ng/ml bei - 15 Minuten auf 0,21 ± 0,1 ng/ml bei 180 Minuten.

6.4 Mixtard unter Nikotinwirkung

Ausgehend von einem Basalwert bei 7,4 ± 0,9 µU/ml steigt die Insulinkonzentration im Serum nach Injektion von 16 E Mixtard bei + 2,5 Minuten und unter gleichzeitiger Nikotinzufuhr zuerst rasch, dann langsam bis zu einem Maximalwert von 19,8 ± 1,6 µU/ml $[IRI]_{max}$ an. Dieser Wert wird bei 112,5 ± 4,9 Minuten ($T[IRI]max$) erreicht. Danach fällt die Konzentration langsam ab.

Die Blutglucose fällt von einem Nüchternwert von 84,6 ± 1,7 mg/dl bei - 15 Minuten auf einen Niedrigstwert von 57,8 ± 1,4 mg/dl bei 150 Minuten.

Die Werte für C-Peptid fallen vom Basalwert von 1,01 ± 0,18 ng/ml auf 0,18 ± 0,05 ng/ml bei 180 Minuten.

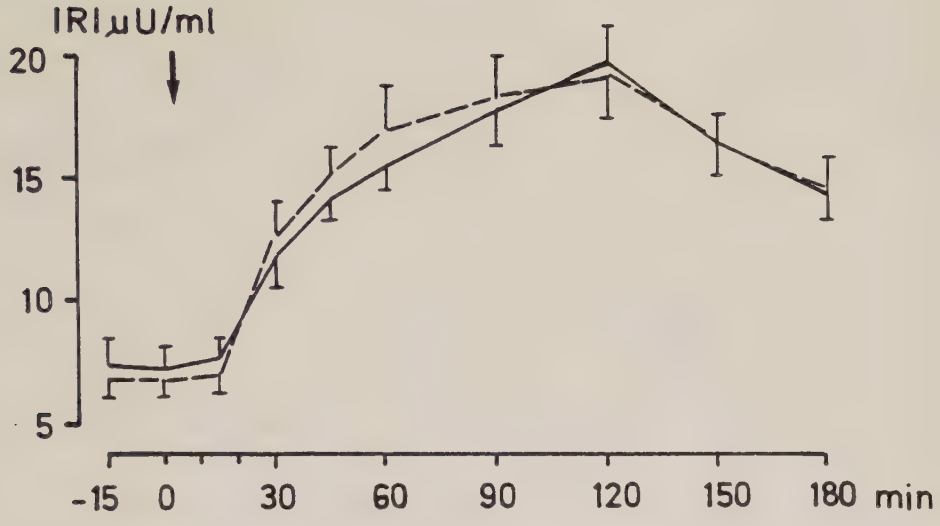


Abb. 5 Konzentrations-Zeit-Kurven von Mixtard und Mixtard unter Nikotinwirkung

..... 16 E Mixtard

_____ 16 E Mixtard unter Nikotinwirkung

x→ Injektion von 16 E Mixtard

n = 8 Mittelwerte ± SEM

Auch hier zeigen beide Kurven einen ähnlichen Verlauf. Die beiden Versuchsgruppen wurden auf Unterschiede hinsichtlich der Absorptionskinetik für sc. injiziertes Insulin ohne und mit Nikotinbelastung im gepaarten t-Test nach Student geprüft, wobei sich keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Tab. 4

	$[IRI]_{max}$ µU/ml	$T[IRI]_{max}$ / min
Mixtard	21,2 ± 2,2	112,5 ± 9,4
Mixtard unter Nikotin	19,8 ± 1,6	112,5 ± 4,9

		- 15	0	15	30	45	60	90	120	150	180 min.
	a	86	88,5	88	84	80,5	77,5	71,5	67,5	68	62
I	b	1,4	1,4	1,3	1,15	1,1	1,05	0,7	0,45	0,3	0,1
	c	7,5	7,5	9	16	16	16	16,5	20	19,5	14,5
	a	91	82,5	78	77,5	75,5	76	70,5	64,5	58	58,5
II	b	0,9	0,9	0,78	0,8	0,8	0,76	0,39	0,39	0,12	0,1
	c	8	7	6,5	7	11	14	23	20	20	18
	a	85,5	84,5	78	71,5	58	43,5	59,5	55	58	59
III	b	1,35	1,4	1,35	1,15	0,56	0,35	0,19	0,19	0,15	0,1
	c	6	6,5	5,5	18	20	28	21	17	17	16,5
	a	80	76	75	71,5	67,5	62	57,5	57,5	53,5	53
IV	b	0,8	0,78	0,8	0,9	0,62	0,2	0,13	0,1	0,1	0,1
	c	6,5	6,5	8	11	16	16	16	16,5	16	14
	a	82,5	84,5	84	83	80	79	69,5	65,5	63	60
V	b	1,56	1,5	1,4	1,4	1,1	0,86	0,6	0,41	0,22	0,1
	c	7	6,5	6	9	11	11	11	12,5	14	12

Tab. 5 Einzelwerte der Probanden - Mixtard -

a = Glucose mg/dl
b = C-Peptid ng/ml
c = Insulin µU/ml

		- 15	0	15	30	45	60	90	120	150	180 min.
	a	80	77,5	80	74	67,5	64	53,5	54,5	55	53,5
VI	b	1,1	1,1	1,1	0,78	0,58	0,42	0,16	0,1	0,1	0,1
	c	5	5	6,5	18	18	20,5	26	32	18	17,5
	a	88,5	88	90	90	88	80	83,5	81	80,5	78,5
VII	b	2,0	1,95	1,95	1,85	1,65	1,58	1,4	1,25	1,25	0,98
	c	10,5	10,5	11	12	15	18	18	19	18	17,5
	a	80,5	80,5	71	73	78	70,5	56	55	49	50
VIII	b	0,76	0,76	0,52	0,39	0,3	0,18	0,1	0,1	0,1	0,1
	c	4,5	5	4,5	11	14	14	15	17	10	9
$\bar{x}$	a	84,2	82,7	80,5	78,06	74,37	69,06	65,18	62,56	60,62	59,31
± SEM		1,47	1,6	2,29	2,43	3,36	4,37	3,6	3,2	3,5	3,09
$\bar{x}$	b	1,23	1,22	1,15	1,05	0,83	0,67	0,46	0,37	0,29	0,21
± SEM		0,15	0,14	0,16	0,15	0,15	0,17	0,16	0,13	0,14	0,11
$\bar{x}$	c	6,87	6,81	7,12	12,75	15,12	17,18	18,3	19,25	16,56	14,87
± SEM		0,66	0,6	0,74	1,46	1,1	1,8	1,7	2,0	1,15	1,11

Fortsetzung Tab. 5 Einzelwerte der Probanden - Mixtard -

a = Glucose mg/dl
b = C-Peptid ng/ml
c = Insulin µU/ml
$\bar{x}$ = Mittelwerte n = 8

		- 15	0	15	30	45	60	90	120	150	180 min.
	a	90,5	90	84	80,5	71,5	69	72,5	72	65,5	64,5
I	b	0,18	0,18	0,15	0,15	0,13	0,11	0,11	0,78	0,72	0,39
	c	10,5	10,5	11	20	20	20	22	27	24	20
	a	79,5	82,5	80	77,5	72	67,5	61	62	55	56
II	b	1,0	0,92	0,61	0,6	0,58	0,35	0,15	0,1	0,1	0,1
	c	9	8	8	19	13,5	17	22	22	18,5	17
	a	88,5	85,5	81,5	75,5	66,5	60,5	60,5	57	55	53
III	b	1,1	1,0	1,0	0,98	0,6	0,47	0,24	0,12	0,11	0,1
	c	5	5,5	8	10	15	18	18	20,5	18	16,5
	a	77	78	80	79,5	73,5	65	58,5	57	55,5	57,5
IV	b	0,82	0,78	0,82	0,79	0,76	0,6	0,19	0,1	0,1	0,1
	c	5	5	6,5	7	10	12	14	14	13,5	9
	a	88,5	85,5	90	90	82,5	80	81	80,5	77,5	77
V	b	1,35	1,35	1,3	1,3	1,25	0,9	0,78	0,5	0,43	0,39
	c	10	9,5	8,5	11	12	12	13	15	14	13

Tab. 6 Einzelwerte der Probanden - Mixtard unter Nikotinwirkung -

a = Glucose mg/dl
b = C-Peptid ng/ml
c = Insulin µU/ml

		- 15	0	15	30	45	60	90	120	150	180 min.
	a	85,5	87,5	86	83	77	68,5	63	50	54	57,5
VI	b	0,78	0,8	0,78	0,48	0,48	0,22	0,1	0,1	0,1	0,1
	c	5	5	6	13	15	15	22	23,5	12	12
	a	85,5	90,5	88	89,5	91,5	90	75,5	73,5	62	60,5
VII	b	2,0	1,7	1,7	1,7	1,15	1,15	1,05	0,68	0,42	0,19
	c	10	9,5	8,5	14	15,5	15,5	18	20	19,5	17
	a	81,5	89,5	85	79	76	69	59,5	55	57,5	59,5
VIII	b	0,84	0,82	0,84	0,78	0,6	0,42	0,19	0,16	0,1	0,1
	c	5	5	5,5	10	12	14	14	16	12,5	12
$\bar{x}$	a	84,56	86,1	84,3	81,8	76,3	71,18	66,4	63,4	57,7	60,7
± SEM		1,69	1,51	1,3	1,89	2,72	3,31	3,04	3,78	1,42	0,35
$\bar{x}$	b	1,01	0,94	0,9	0,84	0,69	0,52	0,35	0,32	0,26	0,18
± SEM		0,18	0,15	0,16	0,17	0,13	0,12	0,13	0,1	0,08	0,04
$\bar{x}$	c	7,43	7,25	7,75	11,87	14,12	15,43	17,8	19,75	16,5	14,56
± SEM		0,93	0,84	0,62	1,38	1,07	0,9	1,37	1,6	1,48	1,28

Fortsetzung
Tab. 6

Einzelwerte der Probanden - Mixtard unter Nikotinwirkung -

a = Glucose mg/dl
b = C-Peptid ng/ml
c = Insulin µU/ml
$\bar{x}$ = Mittelwerte n = 8

7 DISKUSSION

Aus inhaliertem Zigarettenrauch wird praktisch das gesamte Nikotin schnell resorbiert. Da die Resorption schneller verläuft als die nachfolgende Umverteilung, erfolgt nach der Inhalation eines Zigarettenzuges ein steiler Anstieg des arteriellen Nikotingehaltes mit zackenförmigen Nikotinschüben wie nach intravenösen Bolusinjektionen (Opitz 1981).
Schievelbein, Grundke et al. (1968) konnten bei Probanden, die eine 12-stündige Nikotinkarenz eingehalten hatten, nach dem Rauchen einer Zigarette folgende Nikotinspiegel im Blut feststellen:

5 Minuten nach Rauchbeginn 7 - 40 ng/ml
10 Minuten nach Rauchbeginn 4 - 57 ng/ml
20 Minuten nach Rauchbeginn 5 - 60 ng/ml

Nach Opitz (1981) steigt die Nikotinkonzentration im venösen Blutplasma nach Tabakgenuß zunächst kontinuierlich auf 30 - 50 ng/ml an, um dann biphasisch abzufallen, wobei die Halbwertzeit für die erste Phase mit 2 - 4 Minuten, für die zweite Phase (Umverteilungsphase) mit 86 - 110 Minuten angegeben wird.
Aufgrund dieser Werte gaben wir den Probanden bei 0 und 7,5 Minuten jeweils eine Zigarette zu rauchen, um die Nikotinwerte im Blut über einen großen Zeitraum besonders in der schnellen Absorptionsphase für Insulin konstant zu halten.

Die pharmakologische Wirkung des exogen zugeführten Nikotins auf den Organismus beruht vorwiegend auf Veränderungen im Bereich des vegetativen Nervensystems. So fanden Cryer et al. (1976) einen Anstieg des Plasmaepinephrinspiegels von 44 $\pm$ 4 pg/ml

vor dem Rauchen auf ein Maximum von 113 ± 27 pg/ml 10 Minuten nach Rauchbeginn, während der Plasmanorepinephrinspiegel nach einem Ausgangswert von 227 ± 23 pg/ml ein Maximum von 324 ± 39 pg/ml nach 15 Minuten erreichte. Das gleiche Ergebnis (erhöhte Adrenalinwerte nach Nikotinzufuhr) hatten Kerschbaum (1963) sowie Spohr et al. (1980).

Die meisten Autoren sprechen von einer aufgrund dieser adrenergen Stimulation erfolgenden, statistisch signifikanten Erhöhung der Herzfrequenz sowie der -kontraktionskraft (Hadley 1941; Cryer 1976; Spohr 1980). Nach dem Rauchen von zwei Zigaretten mit hohem Nikotingehalt konnte Spohr einen Frequenzanstieg von 69 ± 5,3 /min. auf 91 ± 5,3 / min. messen. Innerhalb der ersten 20 Minuten nach dem Rauchen war der Rückgang der Herzfrequenz am deutlichsten. Nach 2 Stunden lag die mittlere Frequenz mit 72 ± 5,3 / min. immer noch über den Ausgangswerten.

Da die Weite der Blutgefäße fast ausschließlich vom Sympathikus reguliert wird, kann Rauchen mit einer akuten Steigerung sowohl der systolischen als auch der diastolischen Blutdruckwerte assoziiert werden (Larson / Haag / Solvette 1961).
Bei Untersuchungen von Cryer (1976) steigt der mittlere systolische Blutdruck von 108 ± 4 mmHg auf max. 120 mmHg und der mittlere diastolische Blutdruck von 67 ± 4 mmHg auf max. 79 ± 4 mmHg nach dem Rauchen von zwei Zigaretten.

Alle diese Ergebnisse aus der Literatur sowie die erwiesene Beeinflußbarkeit der Absorption sc. injizierten Insulins durch exogene Faktoren wie Wärme, Massage u. a. (Cüppers 1980) legen die Vermutung nahe, daß Nikotin durch seine Veränderungen im vegetativen Nervensystem die Absorption exogen zugeführten Insulins unkontrollierbar beeinflußt. Durch neuere Untersuchungen von Klemp et al. (1982), die auch an Rauchern vorgenommen wurden, schienen sich diese Vermutungen auch zu bestätigen.

Doch können wir diese Ergebnisse nicht akzeptieren. Klemp verwandte bei seinen Versuchen zur Insulinpharmakokinetik die indirekte Meßmethode, wie sie 1969 von Binder beschrieben wurde.
Als Maß für die Absorption von intaktem Insulin aus dem subcutanen Depot in die Blutbahn diente dabei die Abklingquote des radioaktiv markierten Insulins oberhalb der Injektionsstelle.

Mit dieser Untersuchungstechnik wurden Absorptionsraten von Normalinsulinpräparaten mit einem linearen Verlauf von bis zu 6 Stunden und einer Halbwertzeit von ca. 170 Minuten erarbeitet (Moore 1959, Binder 1969, Koivisto und Felig 1978).
Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den ermittelten Werten einer direkten Meßmethode im Tierversuch für subcutan injiziertes Insulin. Hier fand sich eine Halbwertzeit - Degradation plus Absorption - von 35 Minuten (Berger 1979). Diese Abweichungen sind auf die Unhaltbarkeit einer Reihe von Prämissen zurückzuführen, die Binder als Grundlage der indirekten Meßmethode postulierte.
Voraussetzung für die Gültigkeit dieses Verfahrens ist die völlige Unversehrtheit des Insulinmoleküls, was nach Berger (1979) aber nicht der Fall ist; ein signifikanter Anteil des subcutan injizierten Insulins wird an der Injektionsstelle abgebaut und erscheint daher nicht im Blut. So muß die direkte Meßmethode nach Berger als geeigneter angesehen werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt eindeutig, daß die Insulinabsorption bei Gewohnheitsrauchern durch Nikotinzufuhr nicht beeinflußt wird. So konnte in den Untersuchungen kein signifikanter Unterschied der Absorptionskinetik unter Nikotineinwirkung im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Nikotin festgestellt werden, so daß eine unkontrollierbar verzögernde Beeinflussung des Nikotins ausgeschlossen werden kann.

An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, daß die hier ausgesprochene Unbedenklichkeit des Rauchens bei Diabetes mellitus sich nur auf die Absorptionskinetik sc. injizierten Insulins bezieht, die bei der Diabetes mellitus-Behandlung von größtem Interesse ist, da sich unkontrollierbare Beeinflussungen mit dem Therapieziel der normoglykämischen Einstellung des Patienten nicht vereinbaren lassen. Es sei nochmals betont, daß die Gefahr des Rauchens im Sinne einer Verstärkung der diabetogenen vaskulären Spätkomplikationen neben den anderen negativen Auswirkungen in vollem Umfang bestehen bleibt.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob Rauchen die Absorption subcutan injizierten Insulins unkontrollierbar beeinflußt.

Die Versuche wurden an 8 gesunden Männern im Alter zwischen 20 und 30 Jahren nach zwölfstündiger Nahrungs- und Rauchkarenz vorgenommen. Alle Probanden waren Gewohnheitsraucher und rauchten ca. 20 - 30 Zigaretten pro Tag. Zur Verwendung gelangten ein Normal- und Kombinationsinsulin, die subcutan injiziert wurden. Getestet wurde jeweils die Absorptionskinetik des Insulins ohne und mit Nikotinbelastung.

Im Gegensatz zu führeren Untersuchungen wurde in dieser Arbeit mit der direkten Nachweismethode von Insulin im Serum gearbeitet (Berger 1979).

Trotz der beschriebenen Wirkungen des Nikotins auf das vegetative Nervensystem und das Kreislaufsystem konnten wir nachweisen, daß Nikotin keinen unkontrollierbar verzögernden Einfluß auf die Absorption subcutan injizierten Insulins hat.

LITERATURVERZEICHNIS

Anonymus
Subcutaneous injections and absorption of insulin
The Lancet-Editorial 10 : 1005 - 1006 (1980)

Berger M, Halban PA, Assal JP, Offord RE, Vranic M, Renold AE
Pharmacokinetics of subcutaneously injected tritiatet insulin:
effects of exercise
Diabetes 28 suppl. 1: 53 - 57 (1979)

Berger M, Halban PA Girardier L, Seydoux J, Offord RE, Renold AE
Absorption kinetics of subcutaneously injected insulin
Diabetologia 17: 97 - 99 (1979)

Berger M, Jörgens V, Mühlhauser I, Zimmermann H
Die Bedeutung der Diabetikerschulung in derTherapie des Typ I Diabetes
Dt. med. Wschr. 108: 424 - 430 (1983)

Binder C
Absorption of injected insulin
Acta Pharm. Tox. 27 suppl. 2 : 1 - 87 (1969)

Brownlee M, Cahill GF
Diabetic control and vascular complications
Artherosclerosis Reviews 4: 29 - 70 (1979)

Buddecke E
Grundriß der Biochemie
Walter de Gruyter Verlag Berlin - New York 1977

Clark MS, Rand MR, Vanov S
Comparison of pharmacological activity of nicotine and related alcaloids occuring in cigarette smoke
Arch. int. Pharmacodyn. 156: 363 - 379 (1965)

Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD
Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events
N. Engl. J. Med. 295: 573 - 577 (1976)

Cüppers HJ
Pharmakokinetik subcutan injizierten Insulins klinisch experimentelle Untersuchungen zur Insulinabsorption
Habilitationsschrift Med. Fak. der Universität Düsseldorf (1980)

Hadley HG
The effect of tobacco upon the circulatory system
Med. Rec. (N.Y.) 153: 267 - 269 (1941)

Jovanovic L, Petersen CM, Saxena BB, Dawood Y, Dandek CD
Feasibility of maintaining normal glucose profiles in insulin-dependent pregnant diabetic woman
Am. J. Med. 68: 105 - 112 (1980)

Kaneko T, Oka H, Munemura M, Oda T Suzuki S, Yanaihara N, Hashimoto T, Yanaihara C
Radioimmunoassay of human proinsulin C-peptide using synthetic human connecting peptide
Endocrinol. Jpn. 21: 141 - 145 (1974)

Kerschbaum A, Khorsandian R, Caplan RS, Bellet S, Feinberg L
The role of catecholamines in the free fatty acid response to cigarette smoking
Circulation 28: 52 - 57 (1963)

Klemp P, Staberg B, Madsbad S, Kollendorf K
Smoking reduces insulin absorption from subcutaneous tissue
Br. Med. J. 284: 237 (1982)

Klensch H
Mittelbare und unmittelbare Nikotinwirkungen auf das arterielle Gefäßsystem
Zeitschr. f. Kardiol. 63: 494 - 510 (1974)

Koivisto VA
Sauna-induced acceleration in insulin absorption from subcutaneous injection site
Br. Med. J. 280: 1411 - 1413 (1980)

Koivisto VA, Felig P
Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients
Ann. Intern. Med. 92: 59 - 61 (1980)

Koivisto VA, Felig P
Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients
N. Engl. J. Med. 298: 79 - 83 (1978)

Lambrecht G
Nicotin - Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Suchtstoffes
Med. Monatsschr. Pharm. 3: 87 - 90 (1982)

Larson PS, Haag HB, Silvette H
Tobacco; Experimental and clinical studies
The Williams and Wilkins Comp. (1961)

Madsbad S, McNair P, Christensen MS, Christinasen C, Faber OK, Binder C, Transbol I
Influence of smoking on insulin requirement and metabolic status in diabetes mellitus
Diabetes Care 3: 41 - 43 (1980)

Moore EW, Mitchell ML, Chalmers TC
Variability in absorption of insulin - I^{131} in normal and diabetic subjects after subcutaneous and intramuskular injection
J. Clin. Invest. 38: 1222 - 1227 (1959)

Opitz K, Horstmann M
Nikotin: Pharmakologie eines abhängigmachenden Stoffes
Deutsches Ärzteblatt 40: 1869 - 1873 (1981)

Schievelbein H
Nikotin, Pharmakologie und Toxikologie des Tabakrauches
G. Thieme Verlag Stuttgart (1968)

Spohr U, Hengen N, Harenberg J, Walter E, Augustin J, Comberg HU, Mörl H, Weber E
Nikotinwirkungen nach Zigarettenrauchen auf Kreislauf und Stoffwechsel unter Berücksichtigung der Plasmanikotin- und Co-Hb-Spiegel
Münch. med. Wochenschr. 122 suppl. 1: 25 - 32 (1980)

Stevenson RW, Tsakok TI, Parsons JA
Matched glucose responses to insulin administered subcutaneously and intravenously. Evidence for subcutaneous inactivation of insulin
Diabetologia 18: 423 - 426 (1980)

Wide L, Porath F
Radioimmunoassay of proteins with the use of Sephadex-coupled antibodies
Biochim. Biophys. Acta 130: 257 - 260 (1966)

KARL-JOSEF KLINGEBIEL

Personalien:	Geboren am 7. 2. 1954 in Langenfeld (Rhld.) als Sohn des Arztes für Allgemeinmedizin Dr. med. Bruno Klingebiel und seiner Ehefrau Marianne geb. Roth Ledig
Ausbildung:	Vom 1. 4. 1960 bis 31. 3. 1964 Grundschule, anschließend Besuch des Landrat-Lucas-Gymnasiums in Opladen bis zur 10. Klasse. 1970 Wechsel zum Städt. Gymnasium Troisdorf. Von 1971 - 1973 Besuch des Staatl. Gymnasiums Siegburg. Abitur am 15. 5. 1973. Ab 1. 10. 1973 bis 31. 12. 1974 Dienst bei der Bundeswehr. 1976 - 1978 Studium der Medizin an der Université de Picardie in Amiens (Frankreich). Im Sommersemester 1979 Erstimmatrikulation an der Universität Düsseldorf im Fach Medizin. Ärztliche Vorprüfung im März 1981. 1. Med. Staatsexamen März 1982. Seitdem klinisches Studium mit voraussichtlichem Abschluß im Frühjahr 1985.

PETER KÖNINGS

Personalien:	Geboren am 8. 5. 1955 in Dülken als Sohn des Postsekretärs Heinz Königs und seiner Ehefrau Johanna geb. Paschmanns Ledig
Ausbildung:	Von 1961 bis 1965 Grundschule, anschließend Besuch des Städt. neusprachlichen Gymnasiums Dülken. Abitur am 12. 6. 1974 Ab 1. 7. 1974 bis 30. 9. 1975 Dienst bei der Bundeswehr. Von 1975 bis 1978 Tätigkeit als Krankenpfleger am "Hospital zum Heiligen Geist" in Kempen 1978 Immatrikulation an der Universität von Barcelona (Spanien) im Fach Medizin. Im Sommersemester 1979 Erstimmatrikulation an der Universität Düsseldorf im Fach Medizin. Ärztliche Vorprüfung im März 1981 1. Teil der Ärztlichen Prüfung im März 1982 Seitdem klinisches Studium mit voraussichtlichem Abschluß im Frühjahr 1985